

Dermatologické ochorenia priamo alebo nepriamo vyvolané diabetom

Dermatological Diseases Incited Directly or Indirectly by Diabetes

Péčová, K. jr., Péč, J., Šutka, R.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori analyzujú problematiku výskytu dermatologických ochorení asociovaných s diabetes mellitus, najčastejšie jeho druhý typ. Uvádzajú stručný prehľad možného vplyvu glukózy a inzulínu na jednotlivé štruktúry dermis. Ochorenia asociované s diabetes mellitus, na základe literárnych údajov, rozdeľujú do 5 skupín: diabetická angiopatia a neuropatia (diabetická noha, ulcerácie nôh, diabetická bulóza, eryzipeloidný erytém, diabetická rubeóza), infekcie kože a povrchových slizníc (bakteriálne, mykotické vírusové a Kaposiho sarkóm), imunologicky mediované dermatózy (necrobiosis lipoidica diabetorum, granuloma anulare disseminatum, scleredema diabetorum, pemphigoid, vitiligo, psoriáza, lichen ruber planus, reaktívna perforujúca kolagenóza), metabolizmom vyvolané dermatózy (syndróm žltých nechťov a voskovej kože, diabetické tuhnutie kĺbov, erupzívne xantómy kože, kerotenoderma, hemochromatóza, porphyria cutanea tarda) a dermatózy vyvolané inzulínom (Acanthosis nigricans, mnohopočetné Fibroma molle spojené s obezitou, pruritus, lipodystrofia – lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém, lipoatrofia, lipohypertrofia). Autori upozorňujú na refrakternosť liečby niektorých z uvedených ochorení, nakoľko nie každá úprava glykémie môže mať benefit v ich liečbe.

Kľúčové slová: *diabetes mellitus, diabetická angiopatia a neuropatia. Infekcie kože a povrchových slizníc, imunologicky mediované dermatózy, metabolizmom vyvolané dermatózy, dermatózy vyvolané inzulínom*

Abstract

The authors analyse the problems of the dermatological diseases occurrence associated with diabetes mellitus, most frequently with its second type. They show a brief survey of possible influences of the glucose and insulin on particular structures of dermis.

On the basis of literary data, they divide the diseases associated with diabetes mellitus into 5 groups:

- diabetic angiopathy and neuropathy (diabetic foot, ulceration of feet and legs, diabetic bullosis, erysipeloid erythema, rubeosis diabetica),
- skin infections and infections of surface mucosa (bacterial, mycotic, virus and Kaposhi's sarcoma),
- immunologically mediated dermatoses (necrobiosis lipoidica diabetorum, granuloma anulare disseminatum, scleredema diabetorum, pemphigoid, vitiligo, psoriasis, lichen ruber planus, reactive perforating collagenosis),
- dermatoses incited by metabolism (yellow nail syndrome and syndrome of „wax skin“, diabetic joint stiffness, cutaneous xanthomas, carotenoderma, haemochromatosis, porphyria cutanea tarda),
- and dermatoses incited by insulin (Acanthosis nigricans, multiple Fibroma molle connected with obesity, pruritus, lipodystrophy – local reaction of skin to insulin and systema allergic erythema, lipoatrophy, lipohypertrophy).

The authors call attention to the refractory character of the treatment of some of the mentioned diseases because not each arrangement of glycaemia can have a benefit in the treatment.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic angiopathy and neuropathy, skin infections and infections of surface mucosa, immunologically mediated dermatoses, dermatoses incited by metabolism, dermatoses incited by insulin*

Úvod

Problematika dermatologických ochorení a diabetes mellitus (ďalej DM) je zaujímavá množstvom nejasností. V dermatológii je veľa dermatóz, ktoré viac-menej môžu s diabetom súvisieť, nakoľko môžu diabetu predchádzať a vtedy by sme ich mohli považovať aj za akýsi marker ochorenia, alebo sa súčasne s ním vyskytovať a navzájom

sa ovplyvňovať. Kožné manifestácie diabetu postihujú 54 – 56 % pacientov s DM 1. typu, 60 – 71 % pacientov s DM 2. typu [1]. Diabetes je často asociovaný s dvoma dermatózami - psoriázou a hidradenitis suppurativa. Výskumom patogenézy týchto chorôb sa v posledných rokoch objavilo veľa nových poznatkov. Obidve dermatologické ochorenia sú najčastejšie asociované s metabolickým

syndrómom, a preto jedným z prvých vyšetrení psoriázy a hidradenitis suppurativa je stanovenie glykovaného hemoglobínu. V prípade jeho pozitivity môžeme dosiahnuť dobrý liečebný efekt, napríklad v liečbe hidradenitis suppurativa metforminom. V prezentovanej práci sme sa zamerali na vymenovanie najčastejšie asociovaných dermatóz u pacientov s diabetom.

Koža a sacharidy

Sacharidy sú v koži súčasťou mnohých základných molekúl podieľajúcich sa na tvorbe štruktúr dermis a pri funkciách kože. Nachádzajú sa v proteínoch (glykoproteíny, proteoglykány), vo veľkých polysacharidoch (glykogén, mukopolysacharidy – glykozaminoglykány – ako kyselina hyalurónová, chondroitínsulfát, dermatánsulfát a heparán, glykoproteíny), v určitých lipidoch (glykolipidy) a v nukleových kyselinách. Sacharidy sa vyskytujú v obaloch bunkových membrán (glykokalyx), sú inkorporované do desmozómov (adhézne molekuly), plazmatických membrán, bazálnych membrán, do spojivového tkaniva dermy (kolagén, laminín, fibronektín) a do bunkových organel.

Dermis a glukóza

Glukóza je transportovaná do keratinocytov (na rozdiel od iných buniek a tkanív) plazmatickou membránou voľne s vodou a s inými malými molekulami, teda bez spoluúčasti inzulínu, hexokinázy, alebo fosforylácie. Utilizácia glukózy v keratinocytoch je merateľná a je proporcionálna jej koncentrácii v substráte, narastá v prípadoch epidermálnej proliferácie (psoriáza, hojenie rán). Okrem keratínu v keratinocytoch môžu glukózu viazať tiež hemoglobín, kolagén, elastín, myelínové pošvy nervových buniek a podobne. U diabetikov koncentrácia glukózy v koži nalačno závisí od sérových hladín glukózy a menia sa vlastnosti tkanív. Pri vysokých glykémiiach prebieha glykozylácia bielkovín intenzívnejšie, dochádza k tvorbe ireverzibilných produktov, pričom sa uvedené bielkoviny stávajú menejcennými, čo môže vyústiť do angiopatie, retinopatie, nefropatie aj neuropatie a ktorá býva sprevádzaná poruchou funkcie potných a mazových žliaz. Senzitívna neuropatia vedie k poruche vnímania tepla, tlaku, bolesti. Motorická neuropatia vedie k atrofii svalov, predovšetkým dolných končatín. Proces glykozylácie proteínov teda mení vlastnosti tkanív, dochádza ku zhrubnutiu kolagénu, stráca sa elastika a mení sa štruktúra epidermis [2]. Všetky uvedené procesy a zmeny vedú ku vzniku tzv. diabetickej dermatopatie, prejavujúcej sa pruritom kože, zvýšením tuhosti a suchosti kože, náchylnosti ku vzniku infekcií, zhoršením hojenia rán a podobne [3].

Epidermis a inzulín

Inzulín má veľmi dôležitú úlohu pri metabolizme glukózy v epiderme. Dôkazom sú receptory inzulínu na bunkách epidermy, ako aj pozorovanie abnormálneho rastu epidermy pri *acanthosis nigricans*, sprevádzajúce viaceré syndrómy inzulínovej rezistencie, kde sú inzulínové receptory

abnormálne, prípadne blokované. Za takýchto podmienok kompenzačne rezultuje vzostup cirkulujúceho inzulínu, ktorý sa môže viazať na receptory bunky pre „*inzulin-like*“ rastový faktor, následkom čoho nastáva hyperplázia buniek (v našom prípade epidermy).

Typy diabetu

Niektoré ochorenia kože sú viac asociované s určitým typom diabetes mellitus a preto uvádzame stručný prehľad typov DM:

- DM 1. typ (autoimunitný, idiopatický);
- DM 2. typ (inzulínová rezistencia, porucha sekrécie inzulínu);
- Gestačný DM,
- Špecifické typy DM (genetické poruchy funkcie B-buniek, poruchy účinku inzulínu, choroby pankreasu, endokrinopatie s nadprodukciou kontraregulačných hormónov, infekcie, zriedkavé formy imunitne podmieneného DM, genetické syndrómy asociované s DM, DM indukovaný liekmi, chemikáliami).

Zvýšený výskyt diabetes mellitus pri niektorých dermatózach a dermatologických afekciách

Najčastejšie dermatózy asociované s DM je možné podľa etiológie, resp. poškodenia tkanív rozdeliť do piatich základných skupín združujúcich relatívne podobné dermatózy:

- I. Diabetická angiopatia a neuropatia;
- II. Infekcie kože a povrchových slizníc;
- III. Imunologicky mediované dermatózy;
- IV. Metabolizmom vyvolané dermatózy;
- V. Dermatózy vyvolané inzulínom.

I. Diabetická angiopatia a neuropatia, kam môžeme zaradiť:

- Diabetickú nohu;
- Ulcerácie nôh;
- Diabetickú bulózu;
- Eryzipeloidný erytém;
- Diabetickú rubeózu.

Diabetická noha

Syndróm diabetickej nohy patrí medzi závažné neskoré komplikácie DM, vedúce k amputácii. Podľa WHO je diabetická noha definovaná ako dôsledok neuropatického, cievného a kĺbového poškodenia nohy pacienta s DM s rizikom infekcie, ulcerácie, gangrény a deštrukcie hlbokých tkanív, vyúsťujúcich do amputácie končatiny [4].

Diabetická bulóza

Početné intradermálne vezikuly až buly až do 5 cm v priemere – dorzálne časti rúk a nôh, ramien a dolných

končatín na nezapálenej spodine, najčastejšie sa vyskytujúce u mužov s multiorgánovými komplikáciami DM. Patogenéza je pravdepodobne vaskulárna insuficiencia v oblasti dermo-epidermálnej junkcie.

Eryzipeloidný erytém

Postihuje dolné končatiny u pacientov s kardiálnou dekompenzáciou s aspoň 5-ročným trvaním DM. Erytém je ostro ohraničený ložiskový, imponujúci ako erysipelas, bez celkovej symptomatológie (pacienti sú bez teploty, nie sú schvátení) a biochemicky sú bez zápalovej odpovede organizmu. Patogenézou je diabetická mikroangiopatia s aterosklerotickými zmenami steny malých ciev dermis so zúžením ich lumenu s poruchou mikrocirkulácie tkanív dermis a ich insuficienciou, niekedy až s deštrukciou kostného systému dolných končatín.

Diabetická rubeóza tváre

Vzniká v dôsledku mikroangiopatie ciev kože s dilatáciou vén a prekrvením superficiálnych venózných plexov kože tváre u pacientov s dlhodobo perzistujúcou hyperglykémiou.



Obr. 1 • Diabetická rubeóza tváre

II. Infekcie kože a povrchových slizníc

Na vzniku infekcií u diabetických pacientov sa podieľa ketoacidóza. Zvýšená hladina glukózy v sére a v tkanivách sa považuje za faktor podružný, nezohrávajúci zásadnú úlohu. Na vzniku infekcií pacientov s DM okrem ketoacidózy sa podieľajú abnormálne funkcie leukocytov – chemotaxia, adherencia, fagocytóza a intracelulárne zabíjanie fagocytovaných mikroorganizmov, ďalej nutričné poruchy tkanív v dôsledku mikro- a makroangiopatie, neuropatia. Xeróza – suchosť kože v spojení s generalizovaným pruritom so zhoršenými reparačnými mechanizmami kože (problematické hojenie rán) spôsobujú zvýšenú náchylnosť kože na infekciu. Do tejto kategórie ochorení spravidla patria bakteriálne, mykotické [5, 6] a vírusové infekcie.

Kaposhiho sarkóm

Tak ako u imunosuprimovaných pacientov, najčastejšie po transplantácii obličiek, u pacientov liečených cyklosporínom, menej glukokortikosteroidmi a imuranom, sa môže vyskytovať Kaposhiho sarkóm tiež u pacientov s dlhotrvajúcim DM. Akceptovaným vyvolávateľom ochorenia je herpetický vírus – HHV-8. Aké bunky zohrávajú primárnu úlohu vo vývoji Kaposhiho sarkómu sa doteraz presne nevie. Predpokladá sa, že vírus HHV-8 infikuje vaskulárne a lymfatické endoteliálne bunky, ako aj bunky hemopoetického systému. Pri znížení imunosupresie a korekcii glykémie môže Kaposhiho sarkóm regresovať. Okrem kože kde vznikajú erytémové, infiltrované až tumorózne lézie tmavočervenej až hnedočiernej farby, môžu byť postihnuté aj viscerálne orgány [7].



Obr. 2 • *Sarcoma Kaposi*, idiopatický, vznikutý u pacienta s dlhotrvajúcim subkompensovaným DM



Obr. 3 • Hlboká, raritná mykóza (phaeohyphomycosis) u pacientky od detstva liečenej na DM, vyvolaná *Phaesclera dematoides* a *Alternaria alternata*

III. Imunologicky mediované ochorenia. Do tejto skupiny patria uvedené klinické jednotky, z ktorých niektoré bližšie popisujeme:

- *Necrobiosis lipoidica diabetorum*;
- *Granuloma anulare disseminatum*;
- *Scleredema diabetorum*;
- *Pemphigoid*;
- *Vitiligo*;
- Psoriáza;
- *Lichen ruber planus*;
- Reaktívna perforujúca kolagenóza.

Necrobiosis lipoidica diabetorum

Chronické ochorenie vznikajúce najčastejšie u pacientov s DM prejavujúce sa granulomatóznym zápalom kória až tukového tkaniva, vedúcim až k ložiskovej nekrobióze kolagénu so sklonom k ulcerácii imponujúce ako *lupus vulgaris* resp. cirkumskriptná sklerodermia. Etiológia je neznáma. Predpokladajú sa imúnne mechanizmy vzniku *necrobiosis lipoidica*, ale tiež sa dáva [8] súvislosť s diabetickou mikroangiopatiou (zhrubnutie bazálnej membrány ciev) so zmenami metabolizmu kolagénu - zosilnený tzv. *cross-linking* kolagén, zvýšená lyzyloxidáza a hydroxylyzin. V postihnutej koži bola dokázaná znížená hladina hydroxyprolinu a kolagénu s redukciami kolagénu I. Dokázaná bola aj súvislosť s *necrobiosis lipoidica* a familiálnou beta-lipoproteinémiou. V dôsledku perivaskulárnych depozít C3, IgM, IgA sa uvažuje o *necrobiosis lipoidica* tiež ako o imunokomplexovej vaskulitíde v súvislosti s diabetom I. a II. typu.

Dvaja z troch pacientov s *necrobiosis lipoidica* sú diabetici, resp. majú abnormality glukózovej tolerancie. U diabetikov je 0,3 % – 3,0 % prevalencia vzniku *necrobiosis lipoidica*. Klinický obraz a rozvoj ochorenia nezávisí od závažnosti vývoja diabetu. Začiatok ochorenia je asi u 30-ročných ľudí s trojnásobnou prevalenciou u žien. Diabetes môže predchádzať vzniku *necrobiosis lipoidica*. *Necrobiosis lipoidica* má tiež asociáciu s *granuloma anulare*

a sarcoidózou. U *necrobiosis lipoidica* rovnako ako u DM bola zaznamenaná zvýšená frekvencia HLA-B8, HLA-Cw3, HLA-DR4.

Ložiská *necrobiosis lipoidica* sú ostro ohraničené žlto-hnedé, indurované ložiská nepravidelných okrajov, najčastejšie v pretibiálnej (extenzorovej) lokalizácii dolných končatín. Lokalizované však môžu byť aj v oblasti členkov, stehien, nôh, horných končatín, hrudníka, dokonca aj vo vlasatej časti hlavy. Vývojom lézie v centre atrofujú v podobe oranžového ložiska s teleangiektáziami, glazúrovo porcelánového vzhľadu. Vážnou komplikáciou je problematicky sa hojaca exulcerácia, možný je aj prechod do *carcinoma spinocellulare*. Subjektívne pacienti pociťujú bolesť, pruritus, tiež však môže byť asymptomatický priebeh ochorenia. Asi v 20 % prípadov je pozorovaná spontánna regresia *necrobiosis lipoidica*.



Obr. 4 • *Necrobiosis lipoidica diabetorum* u pacientky s DM, pôvodne juvenilným

Granuloma anulare

Klinický obraz ochorenia tvoria ploché ostro ohraničené mierne inflamované lesklé papuly, niekedy farby kože, rýchlo progredujúce niekedy až do rozsiahlych plôch, tvoriacich okrúhle ložiská s palpačne vyvýšenými tuhými okrajmi. Centrum ložísk je v rovine kože bez rezídií po prebehnutom procese. Predilekčné lokalizácie sú dorzum rúk, nôh a prstov, ale aj kľby, gluteálna oblasť, tvár a pod. Až v 75 % prípadov v priebehu 2 rokov dochádza k spontánnej regresii. Etiopatogenéza *granuloma anulare* je neznáma. Pravdepodobne doposiaľ neidentifikovaný antigén – trauma, lieky, ultrafialové žiarenie, bodnutie hmyzom, aktivuje T- lymfocytmi sprostredkovanú bunkovú imunitu. Generalizované *granuloma anulare* má v 20 % prípadoch asociáciu s DM.

Histologické zmeny (granulómy) sú predovšetkým v dermis. Palisádovite usporiadané histiocyty obklopujúce ložiská degenerovaného kolagénu v zmysle nekrobiózy, perivaskulárne lymfocytárne infiltráty. V prípade diskretnej formy ochorenia histiocyty sú situované medzi kolagénymi vláknami s perivaskulárnym lymfocytovým infiltrátom bez nekrobiózy.



Obr. 5 • *Granuloma anulare* – diseminovaná forma ochorenia u pacienta s DM

Scleredema diabeticorum

Vzniká asi u 3 % pacientov s DM2 rezistentným na inzulín s hyperinzulinémiou. Klinicky sa pozoruje indurácia kože a podkožia zadnej časti krku, chrbta a ramien a obezita. Etiológia *scleredema diabeticorum* je nejasná. Pravdepodobne dochádza ku neenzymatickej glykácii kolagénu, ktorý sa druhotne hydratuje na polyol v dôsledku akumulácie a neenzymatickej glykácie albumínu. Ďalej dochádza k zhrubnutiu a separácii fibríl kolagénu, medzi ktoré sa ukladá kyselina hyaluronová a glykozaminoglykán, ktoré nahrádzajú v podkožnom tuku [9].



Obr. 6 • *Scleredema diabeticorum*

Bulózny pemfigoid

Odlíšiť od diabetickej bulózy, spoločný výskyt DM a bulózneho pemfigoidu je všeobecne akceptovaný.



Obr. 7 • Bulózny pemfigoid u pacienta s DM

Reaktívna perforujúca kolagenóza

Imunologická podstata ochorenia. Asociácia s prediabetom, ale aj chronickou renálnou insuficienciou – trans-epidermálna eliminácia patologicky zmeneného kolagénu. Sanácia po cyklosporíne, preto sa predpokladá, že v patogenéze zohrávajú dôležitú úlohu cytokíny (interleukíny, lymfokíny) uvoľňované z aktivovaných T-lymfocytov [10].



Obr. 8 • Reaktívna perforujúca kolagenóza

IV. Metabolizmom vyvolané dermatózy

- Syndróm žltých nechtov a voskovej kože;
- Diabetické tuhnutie kĺbov;
- Eruptívne xantómy kože;
- Karotenoderma;
- Hemochromatóza;
- *Porphyria cutanea tarda*.

V. Dermatózy vyvolané inzulínom

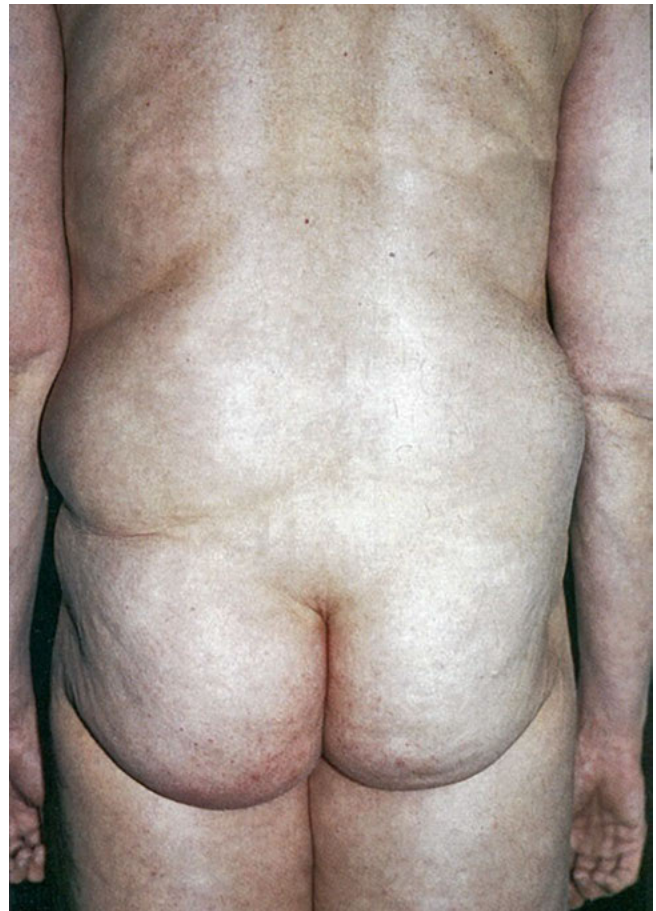
- *Acanthosis nigricans*;
- *Fibroma molle* (mnohopočetné spojené s obezitou);
- *Pruritus*;
- Lipodystrofie – lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém;
- Lipoatrofia;
- Lipohypertrofia.

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans sa vyskytuje predovšetkým v dvoch variantoch ochorení, a síce ako paraneoplastický syndróm sprevádzajúci gastrointestinálne a pľúcne malignity a benígna forma ochorenia asociovaná s metabolickým syndrómom s DM a často tiež s hyperandrogenizmom. *Acanthosis nigricans* sprevádzajú viaceré syndrómy inzulínovej rezistencie, kde sú inzulínové receptory abnormálne, prípadne blokované. Za takýchto podmienok kompenzačne rezultuje vzostup cirkulujúceho inzulínu, ktorý sa môže viazať na receptory bunky pre „*inzulin-like*“ rastový faktor, následkom čoho nastáva hyperplázia buniek (v našom prípade epidermy). Klinicky vznikajú hyperkeratotické makuly až papuly špinavo hnedej farby, predovšetkým v axilách, ale aj na laterálnych častiach krku, v miestach, kde sa o seba navzájom trú dve plochy, tiež aj na prechodoch kože a slizníc. Obezita zhoršuje prejavy *acanthosis nigricans*. Liečba *acanthosis nigricans* nie je uspokojivá.

Lipomatosis benigna symetrica (syndroma Launois-Bensaude)

Ochorenie sa môže vyskytovať v asociácii s diabetes mellitus, chronickou hepatopatiou, hyperurikémiou a hyperlipidémiou, polyneuropatiou ale tiež zhubnými nádormi. Vzácné sa vyskytuje aj familiárne. Ochorenie výrazne dominuje u mužov. Benígna symetrická lipomatóza je charakteristická zmmnožením subkutánneho tukového tkaniva v oblastiach šije, ramenného pletenca, ramien aj panvy. Klinicky sa rozlišujú tri typy ochorenia: „Magdelungov krk“, typ ramenného pletenca a typ panvového pletenca [11].



Obr. 9 • *Lipomatosis benigna symetrica* – gynecoidný typ panvového pletenca

Záver

Diabetes mellitus je veľmi často asociovaný s rôznymi ochoreniami kože a povrchových slizníc. Vo väčšine prípadov takéto ochorenia zhoršuje, na druhej strane dermatózy môžu byť aj markerom pre diagnostiku doteraz nepoznaného diabetu. Osobitným problémom je vyvolanie diabetu liečbou niektorých dermatologických ochorení, predovšetkým autoimunitných, dlhodobo liečených vysokými dávkami kortikosteroidov. Problematika diabetu a dermatologických ochorení si vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu.

Literatúra

1. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A: Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlation. *Diabetes Research Clinic Practice* 1998;39:101-106.
2. Vohradníková O, Perušicová J: Kožní projevy pri diabetes mellitus. Praha, Maxdorf-Jessenius, 1996,135.
3. Mahajan S, Korrane RV, Sharma SK: Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Ind J Dermatol Venerol Leprosy* 2003;69:105-108.
4. Frykberg RG: Diabetic foot disorders: a clinical practice guidelines. *J Foot Ankle Surg* 2006;39(5):1-60.

5. Palencarova E, Plank L, Straka Š, Jesenska Z, Filo V: Phaeohyphomycosis due to *Alternaria* spp. and *Phaeosclera dematioides*: a histopathological study. *Mycoses* 1995;39:207-221.
6. Pec J, Minarikova E, Zaborska D, Adamicova K, Krkoska D: Treatment of dermal and subcutaneous phaeohyphomycosis of 55 years' duration. *Int J Dermatol* 2008;47:526-529.
7. Babal P, Pec J: Kaposi's sarcoma-still an enigma. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2003;17:377-380.
8. Krause WKH: Diabetes mellitus and glucagonoma 121-137. In Krause WKH. *Cutaneous manifestations of endocrine disease*. Springer -Verlag, Berlin Heidelberg 2009;197.
9. Pec J, Martinka E, Mokaň M et al.: Scleredema diabeticorum in patient with LADA. *Eur J Dermatol* 1997;7:596-598.
10. Filo V, Buchvald J, Rasochova E, Adamicova K, Plank L, Pec J: Perforating lipoidic necrosis: successful treatment with cyclosporin A. *J Dermatol Treatment* 1998;9:41-43.
11. Filo V, Pec J: Lipomatosis benigna symmetrica-Launois-Bensaude syndrome . Diagnosis: Launois-Bensaude syndrome (1898). *Eur J Dermatol* 1996;6:533-534.